

附件 1

小儿便秘中药新药临床研究技术指导原则

（征求意见稿）

国家药品监督管理局药品审评中心

2023 年 10 月

目录

一、概述.....	1
二、研发的整体考虑	2
(一) 目标人群	2
(二) 临床定位	2
(三) 临床研究路径	3
三、中医药理论	3
四、人用经验	4
五、临床试验	5
(一) 研究设计	5
(二) 受试者选择	6
(三) 给药方案	8
(四) 有效性评价	8
(五) 安全性评价	10
(六) 试验流程	11
(七) 试验的质量控制	12
六、与监管机构的沟通	12
七、名词解释	12

1 **一、概述**

2 小儿便秘是儿科临床常见病证，也是中医药治疗的优势
3 病种之一，又称“后不利”“大便难”“脾约”“秘结”等。
4 中医学认为其发病，多与禀赋不足、乳食不节或喂养不当等
5 因素有关。临床表现为排便次数减少（每周<3次）、粪便
6 坚硬、排出困难及排便疼痛，甚或粪便潴留，可伴大便失禁
7 等。小儿便秘可发于任何年龄，发病高峰期在排便训练期间，
8 通常是与反复试图克制排便的行为有关。临床上，95%以上
9 的小儿便秘为功能性便秘（**Functional Constipation, FC**），只
10 有不足5%由潜在的器质性疾病所导致。

11 本技术指导原则适用于“中医药理论、人用经验和临床
12 试验相结合的中药注册审评证据体系”（以下简称“三结合”
13 审评证据体系）下的小儿便秘中药新药研发，旨在指导临床
14 经验方或医疗机构中药制剂向新药转化过程中，基于中医药
15 理论和人用经验制定适宜的研发策略，明确用于支持疗效评
16 价的关键信息。鼓励在研发过程中采用真实世界研究、适应
17 性设计等新方法，借鉴以患者为中心的药物治疗
18 （**Patient-Focused Drug Development, PFDD**）理念，探索应
19 用符合中医药疗效特点的儿童用药临床评价新工具，如患者
20 报告结局（**Patient-Reported Outcome, PRO**）等进行疗效评
21 价。

22 小儿便秘中药新药应当以患者为中心、以临床价值为导

23 向，基于现阶段中医药治疗的临床诊疗实际和未被满足的临
24 床需求进行研发。鼓励开发与儿童年龄相适宜的、符合中医
25 药临床实际的剂型（包括直肠给药剂型、外用剂型）和规格
26 等，以满足不同年龄儿童的用药需求。鼓励进行儿童用药的
27 适口性评价，提高儿童用药的依从性，具体可参考《儿童用
28 药口感设计与评价的技术指导原则》。

29 本指导原则仅代表当前行业领域内较为一致的认识，不
30 能代替申请人根据具体药物的特点进行有针对性的、体现临
31 床应用实际的临床研究设计。随着学科进展，以及对“三结
32 合”中药审评证据体系认识的不断完善，本技术指导原则中
33 的相关内容也将随之调整与更新。

34 二、研发的整体考虑

35 （一）目标人群

36 小儿便秘可发生于任何年龄，但不同年龄段如婴幼儿、
37 儿童/青少年便秘的病因和临床特点不尽相同，研发之初应当
38 结合处方的中医药理论和人用经验，确定目标人群年龄范
39 围。年龄段的划分，可参照国内通行的年龄段标准，或基于
40 剂型适宜性、诊断和临床评价的特殊要求等合理设置。原则
41 上，应当先在较大年龄段儿童中获得初步的有效性和安全性
42 信息后，再开展较小年龄段人群的临床研究。

43 （二）临床定位

44 中药新药的临床定位可从以下两方面进行考虑：一是改

45 善便秘症状，包括排便频次、粪便性状以及伴随症状，使患
46 儿排便过程无痛苦；或者通过即时治疗，加速排便，清除滞
47 留在直肠和结肠中难以排出的坚硬粪块，解除粪便嵌塞。二
48 是恢复儿童正常排便功能，通过持续软化粪便、维持排便舒
49 适性，改善生存质量，减少便秘复发等。

50 (三) 临床研究路径

51 研发者应当重视中医药理论对临床定位的指导作用，在
52 临床实践中持续收集、整理、合理利用人用经验，以获得有
53 关适用人群、用药疗程和剂量等信息，并基于以上信息开展
54 临床研究，为研发决策和注册申请提供支持性证据。根据中
55 医药理论和人用经验支持情况，确定临床研究路径，具体可
56 参考《中药注册管理专门规定》《基于人用经验的中药复方
57 制剂新药临床研发指导原则（试行）》等相关要求。

58 对于无中医药理论和/或人用经验支持的中药新药，可采
59 用药物研发的常规路径，其临床试验设计也可参考本技术指
60 导原则。

61 三、中医药理论

62 中医学认为，小儿便秘病位在大肠，与脾、胃、肝、肾、
63 肺等脏腑密切相关。其病因，与先天禀赋不足、喂养不当、
64 饮食偏嗜、久坐少动、情志不遂、热病伤阴、过用发汗或通
65 下等因素有关。其病机，或肠腑燥热内结，或乳食积滞内停，
66 或气机郁滞不通，或气血阴津亏虚，均可致大肠传导功能失

67 常。

68 小儿便秘主要是辨虚实。实证一般病程较短，粪质多干
69 燥坚硬，腹胀、腹痛拒按，常见燥热内结、乳食积滞、气机
70 郁滞等证候，分别治以清热润肠、消积导滞、行气导滞之法。
71 虚证一般病程较长，病情顽固，大便干结，状如羊屎，或便
72 条较粗，便出艰难，腹胀不甚；主要表现为气血不足，肠燥
73 津亏证，宜以益气养血、滋阴润燥为治法。

74 应关注处方的中医药理论对主治病症、人群特征、用法
75 用量和疗程、有效性特点、处方安全性（包括含蒽醌类药味
76 和使用注意）等方面的提示。

77 四、人用经验

78 临床医生、研究者、申请人应当在临床实践中规范收集、
79 整理并合理利用中医临床诊疗实践中的人用经验，挖掘在中
80 医药理论指导下“临床有效”的处方使用过程中关于目标人
81 群、临床定位、给药方案等方面的信息；探索处方的初步疗
82 效特点、安全性特征和临床获益；探索符合中医药特点的疗
83 效评价工具与指标等，为制定相关研发策略提供支持。在人
84 用经验收集和整理过程中，临床方面建议关注以下内容：

85 通常情况下，较小年龄儿童往往由监护人报告疾病相关
86 信息，年龄较大的儿童和青少年往往自行报告。由于不同报
87 告人对信息提供的准确、详尽程度不同，人用经验收集时应
88 关注信息来源的可靠性，信息记录和保存的完整性、可追溯

89 性。鼓励使用来源于医院电子病历系统或科研项目等数据库
90 中的数据。鼓励使用电子日志记录排便相关信息，如采用电
91 子化设备等工具（包括穿戴设备、手机 APP 等），一方面可
92 以记录排便时间、排便情况等，减少回忆偏倚；另一方面可
93 以追踪提醒患儿服药情况，提高依从性。

94 与小儿便秘有效性评价相关的人用经验资料应相对完
95 整，包括人群基本特征（如年龄、是否掌握如厕技能），主
96 治病证相关情况（如是否满足 FC 诊断、中医病因病机及辨
97 证情况、病程、排便史包括是否有排便克制行为或是否有粗
98 硬粪便阻塞马桶史等），干预措施（包括非药物干预如排便
99 训练情况、饮食生活习惯的调整，给药方法包括用药剂量、
100 疗程、合并治疗措施、是否辅助排便），有效性观测指标（如
101 排便频次、Bristol 粪便性状量表、伴发症状如排便时有无疼
102 痛或排便是否费力、排便改善情况及起效时间和持续时间
103 等），访视/随访情况（是否坚持服药、是否无效失访）等。

104 与安全性相关的人用经验资料包括收集安全性信息所
105 采取的措施和观测的指标，暴露的安全性风险信号及其预后
106 转归等。

107 五、临床试验

108 根据处方的中医药理论特点、目标人群特征和不同的临
109 床定位，进行相应的临床研究设计。重点关注以下问题：

110 （一）研究设计

111 支持注册的临床试验通常采用随机、双盲、平行对照设
112 计。对照药可选择安慰剂、极低剂量的试验药，或通过剂量
113 对照研究评价有效性。阳性对照药物可选择公认有效的聚乙
114 二醇、乳果糖或开塞露等。

115 根据目标人群、临床定位和疗效评价的需要，考虑随机
116 分层因素，如是否掌握如厕技能、是否存在憋便行为等对于
117 诊断和疗效评价有较大影响，设计时可考虑作为随机分层因
118 素。

119 (二) 受试者选择

120 1. 入选标准

121 无论何种临床定位，均可以选择儿童 FC 人群作为研究
122 对象。儿童 FC 主要基于典型的病史和体格检查做出临床诊
123 断，一般不需要其他理化检查，建议采用罗马 IV 诊断标准，
124 或小儿便秘诊断标准巴黎共识 (Paris Consensus on Childhood
125 Constipation Terminology, PACCT)。

126 定位于改善便秘症状者，研究对象可不要求必须满足儿
127 童 FC 诊断。根据处方特点、人用经验提示的人群特征或用
128 药时机合理设置入组要求，可在入组标准中限定病程 ≥ 2 周，
129 自主排便 (Spontaneous Bowel Movement, SBM) < 3 次/周，
130 具备排便困难或排便疼痛或 Bristol 粪便性状量表分级为 1 型
131 和 2 型等。

132 定位于解除嵌塞者，除满足粪便嵌塞的诊断要求外，还

133 可以考虑限定其严重程度，如是否伴有充溢性大便失禁等。

134 根据处方特点、临床定位及疗效评价需要，考虑是否限
135 定中医证候。如需限定，应选用较为成熟、公认的证候辨证
136 标准。除食积便秘、燥热便秘、气滞便秘、阴虚肠燥便秘等
137 常见证候外，若采用其他中医证型或涉及兼夹证，应符合中
138 医理论认识并提供相应的临床依据。

139 2.排除标准

140 排除胃肠道器质性或全身性疾病所致的小儿便秘，主要
141 包括：（1）潜在的器质性病因所致的便秘患儿，如肠梗阻、
142 先天性巨结肠、囊性纤维化、胃肠道畸形；（2）与肌肉、
143 骨骼或神经系统疾病相关的显著发育迟滞进而影响胃肠功
144 能所致的便秘患儿；（3）继发于内分泌、代谢、神经、组
145 织器官、自身免疫疾病或手术、药物等因素所致的便秘患儿；
146 （4）有便秘的报警征象，可能患有导致便秘的潜在疾病的
147 患儿。对于具有严重精神疾病如双相情感障碍、精神分裂症
148 或重度抑郁症等影响疗效评价者，临床试验中可考虑予以排
149 除。此外，定位于恢复儿童正常排便功能的研究，还需要排
150 除其他功能性胃肠病（如便秘型肠易激综合征）所致的小儿
151 便秘。

152 3.退出标准

153 研究过程中如发现报警征象或其他严重安全性风险等，
154 研究者应及时决定该受试者退出试验。

155 (三) 给药方案

156 1.用法用量和疗程

157 根据处方的中医药理论和人用经验、结合临床定位、入
158 组人群年龄、病程及其是否掌握如厕技能等，确定给药剂量、
159 合理设置疗程。

160 改善便秘症状的研究，疗程可为 1~4 周；解除粪便嵌
161 塞的研究，应中病即止。恢复儿童正常排便功能的研究，疗
162 程至少 8 周。

163 2.合并治疗

164 试验期间，应当采取标准的非药物干预措施，如辅导家
165 长正确认识克制排便行为的后果，教育定时排便、记录排便
166 日志、成功排便后给予奖励措施等，摄入日常推荐量的纤维
167 素和液体等，但应避免使用其他非药物干预措施，包括推拿、
168 针灸、益生菌以及饮食干预等。不得使用阿片类(如可待因)、
169 钙剂、铁剂、可乐定、抗胆碱药(如阿托品)、非保钾利尿
170 剂等可能对便秘有影响的药物。

171 对于治疗 3 天仍未排便者临床试验期间应当允许使用补
172 救药物，如口服泻药(如聚乙二醇、乳果糖)，或直肠给予
173 开塞露或灌肠剂(如生理盐水、磷酸钠盐、矿物油)。除此
174 之外，不得使用其他中、西药泻剂。

175 (四) 有效性评价

176 目前，对于小儿便秘尚无公认的疗效评价标准。鼓励研

177 究者根据研究药物特点、目标人群年龄段特点，针对研究目
178 的，借鉴 PFDD 理念开发适宜的疗效评价工具和评价方法，
179 说明临床获益。

180 1.主要疗效指标和评价标准

181 (1)改善便秘症状的研究，主要疗效指标可以采用 SBM
182 次数或基于其定义的“应答”率，“应答”可定义为“每周
183 SBM \geq 3次，且较基线增加至少1次”。因患儿无法准确描
184 述排空感，通常1个小时以内的2次排便视为1次。另外，
185 需注意使用补救药物后24小时之内发生的排便均属于非自
186 主排便。

187 此外，保证大便柔软易排出，减少患儿排便恐惧感也是
188 临床治疗中除排便次数外重点关注的问题，鼓励研究者针对
189 不同年龄段患者需求，探索、开发适宜的评价工具。

190 (2)解除粪便嵌塞的研究，主要疗效指标建议为解除
191 成功率/时间。“解除成功”可定义为用药排便后，直肠空虚
192 或者仅存少量粪便，左下腹包块清除。可由两名检查者通过
193 腹部触诊或直肠指诊进行评估。

194 (3)恢复儿童正常排便功能的研究，现阶段主要疗效
195 指标可以基于罗马IV诊断标准进行考虑，如可定义为“观察
196 期内最后4周中有3周（包括治疗结束前1周），符合罗马
197 IV诊断标准的 <2 条”。

198 2.次要疗效指标

199 由于年龄较小的儿童难以表述与排便相关的主观感受，
200 10 岁以上儿童通常可以描述针对排空感、疼痛和治疗整体反
201 应等主观感受。在次要疗效指标的选择中，应考虑不同年龄
202 的特点。

203 常见的次要疗效指标包括：①便秘相关症状，如粪便性
204 状、排便疼痛、大便失禁次数（仅针对已掌握如厕技能者），
205 排便不尽感、直肠或肛门堵塞感（针对较大年龄儿童或青少
206 年），以及憋便/克制排便次数、腹痛程度与次数等；②中医
207 证候评分/疗效；③用药后第一次 SBM 的时间；④补救药物的
208 的使用次数等。

209 对粪便性状的评价应在排便后尽快进行，以尽量减少回
210 忆偏倚风险，建议采用 Bristol 粪便性状量表。但对于未获得
211 排便训练的患儿，其粪便性状来源于纸尿裤等，采用 Bristol
212 粪便性状量表评价可能不可靠。

213 疼痛的评价，可以采用 Wong-Baker 疼痛评价图谱。

214 鉴于尚无经过信度、效度和反应度评价的小儿便秘中医
215 证候疗效评价量表，鼓励研究者依据处方的中医药理论特点
216 制定《症状体征分级量化标准》，该标准可以便秘症状为主
217 症，赋予其相对较大的权重。

218 （五）安全性评价

219 应结合人用经验、非临床安全性研究结果及受试人群特
220 点，选择适宜的安全性评价指标，合理设计随访时点。临床

221 试验过程中应当加强对胃肠道事件（如腹泻等）的评估和观
222 察，关注报警征象，必要时还需增加与生长发育相关的指标。

223 因含蒽醌类成份的单味药物（包括大黄、芦荟、番泻叶
224 等）长期应用可能导致药物性肝损伤、结肠黑变病甚至诱发
225 更严重的便秘等，不鼓励含蒽醌类成份的单味药物长期、反
226 复用于小儿便秘的治疗。建议关注国内国际对蒽醌类药物的
227 最新认识，结合处方特点和人用经验提示进行相应的研究。
228 对于处方中含有蒽醌类成份药味者如剂量较大或疗程较长，
229 临床研究中应当注意监测肝功能。

230 （六）试验流程

231 改善便秘症状的研究，可考虑设计1周的导入期，以获
232 得基线数据。治疗观察期一般1~4周，每1~2周设置一个
233 访视时点。可考虑设计停药后至少2周的随访，以观察停药
234 后复发情况。

235 解除粪便嵌塞的研究，通常无需导入期，观察期内出现
236 “解除成功”立即停药。可考虑设计停药后至少1周的随访，
237 观察粪便嵌塞症状是否重现或加重。

238 恢复儿童正常排便功能的研究，通常设计1~2周的导
239 入期，进入观察期前如有粪便嵌塞建议给予解除嵌塞治疗。
240 治疗观察期通常至少8周。一般每4周设置1个访视时点，
241 并进行至少4周的随访。

242 导入期内通常不用药，可进行健康教育，包括辅导家长

243 或患儿正确认识克制排便行为的后果，使用行为疗法进行干
244 预，如定时如厕、用排便日志记录排便、建立成功排便后的
245 奖励措施等。若能够提供主要监护人对于排便次数、粪便性
246 状等与基线数据相关的记录，并能够保障数据的准确性、可
247 靠性和可溯源性，临床试验中也可不设置导入期。

248 (七) 试验的质量控制

249 临床试验期间应充分关注非药物治疗因素对有效性评
250 价的影响。为提高受试者依从性和数据记录的准确性，鼓励
251 使用电子化的受试者日志/排便日志。日志卡的填写需进行培
252 训和一致性评价。

253 六、与监管机构的沟通

254 鼓励申请人在小儿便秘中药新药研发过程中，针对研发
255 策略、人用经验研究、临床研究设计、疗效评价方法和工具
256 等问题，在研发的关键时点按照相关程序与监管机构进行沟
257 通交流。

258 七、名词解释

259 1.功能性便秘（Functional Constipation, FC）：又称习惯
260 性便秘、单纯性便秘，指非全身疾病或肠道疾病所引起的原
261 发性持续便秘，以排便次数减少、排干硬粪便时疼痛、可伴
262 随大便失禁为主要临床表现。本病最常见的触发因素可能是
263 疼痛或社会因素引起的本能的克制排便。

264 2.自主排便（Spontaneous Bowel Movement, SBM）：指

265 排便不是通过使用补救药物诱导引起。使用补救药物后 24
266 小时之内发生的排便均属于非自主排便。

267 3.报警征象 (Alarm Signs) : 指发现以下症状、体征或
268 诊断线索, 如先天性巨结肠家族史、扁条状粪便、无肛裂但
269 粪便带血、发育停滞、胆汁性呕吐、严重的腹部膨胀、甲状
270 腺异常、肛门位置异常、肛门反射或提睾反射消失、下肢肌
271 力/张力/反射下降、骶骨浅凹陷、脊柱上有成簇毛发、臀裂
272 偏位、肛门瘢痕, 有助于采取进一步的诊断性检查来明确其
273 他疾病。

274 4.粪便嵌塞 (Fecal Impaction) : 指直肠或结肠内有大块
275 坚硬粪块滞留, 难以自主排出, 可伴有大便溢出性失禁。

276 5.大便失禁 (Fecal Incontinence) : 指反复无法控制的粪
277 便排出。严重的 FC 患儿, 因粪便嵌塞, 可导致溢出性大便
278 失禁, 相当于中医学的“热结旁流证”, 可作为满 4 岁或虽
279 不满 4 岁但已掌握如厕技能患儿的诊断和评价指标之一。

280 6.憋便/排便克制 (Stool-withholding) : 儿童最常见的功
281 能性便秘原因, 某种情形下儿童试图通过收缩盆底和臀部肌
282 肉来延缓排便动作, 如在经历排便过疼痛或令人恐惧的排便
283 体验后。